

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年1月9日(09.01.03)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/02503 A1

(51) 国际分类号⁷: C07C 51/304, A61K 31/54, A61P 29/00

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00437

(22) 国际申请日: 2002年6月24日(24.06.02)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01118886.3 2001年6月25日(25.06.01) CN

(71)(72) 发明人/申请人: 李晶(LI, Jing) [CN/CN]; 中国
北京市海淀区上地东路29号留学人员创业园410室,
Beijing 100085 (CN).

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司(BEIJING
SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENT
LTD.); 中国北京市北三环中路40号, Beijing 100088
(CN).

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

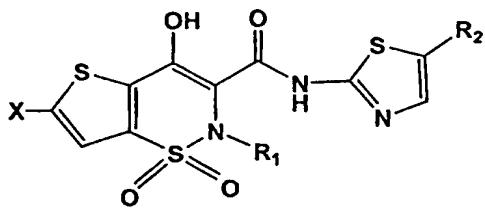
(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: THIENOTIAZINE COMPOUNDS HAVING ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITIES
AND THEIR PREPARATION METHODS AND THE USE THERE OF

(54) 发明名称: 具有抗炎镇痛活性的噻吩并噻嗪化合物及其制备方法和用途



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to thienothiazine compounds having the formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts or their solvates. This invention also involves methods for preparing the compounds of formula (1), anti-inflammatory and analgesic compositions containing the same, and the use of the compounds of formula (1) in preparing the anti-inflammatory and analgesic medicaments.

(57) 摘要

本发明涉及一种具有式(1)结构的噻吩并噻嗪化合物及其可药用盐或其溶剂化物, 本发明还涉及式(1)化合物的制备方法, 含有该化合物的抗炎镇痛药物组合物和式(1)化合物用于制备抗炎镇痛药的用途。

WO 03/02503 A1

具有抗炎镇痛活性的噻吩并噻嗪化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于有机化学和药物化学领域，具体而言，本发明涉及具有抗炎镇痛活性的噻吩并噻嗪化合物，该化合物具有选择抑制环氧酶-2 作用特点，有效发挥抗炎、镇痛作用，在治疗量下无致溃疡副作用。

技术背景

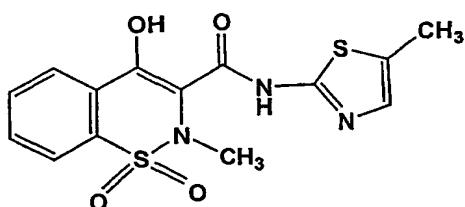
早在 1971 年，Vane 及其同事就发现阿司匹林类非甾体抗炎药（NSAID）通过抑制环氧化酶（Cyclooxygenase, CoX）阻断花生四烯酸转化为前列腺素而发挥抗炎、止痛、解热作用，同时也指出 NSAID 所出现的不良反应如胃肠刺激和肾损伤，也是由于消除了保护胃和肾的生理性前列腺素所致，其观点被广泛接受。

近 20 年来，人们研究通过多种途径提高 NSAID 的疗效并减少其不良反应，尤其在药物的剂型上做了许多改进工作，如将该类药物制成栓剂、肠溶制剂、缓释制剂等多种剂型。研究新化学结构的药物和前体药物也取得了不少进展。

1991 年，Herschman 和 Simmono 用分子克隆证实环氧化酶-2 (CoX-2) 的第二种同工酶。此后的许多资料证实，CoX-2 表达在炎性组织，并受糖皮质激素调节。认为 CoX-2 可作为 NSAID 的靶点，这样便将 NSAID 使 CoX-1 受抑制而引起的一些不良反应得到合理解释。因此，CoX-2 的发现，引起研制选择性 CoX-2 抑制剂的新趋势。

观察发现，许多 NSAID 对 CoX-1 抑制作用强，而对 CoX-2 抑制作用弱。换言之，此前发现的 NSAID 几乎都能抑制 CoX-1。药物对 CoX-1 抑制作用越强引起的不良反应越大，对 CoX-2 抑制作用越强则取得的疗效越好。目前普遍将 NSAID 对 CoX-1 和 CoX-2 的抑制作用以 CoX-2/ CoX-1 的比值表示，其比值越大说明某药物对 CoX-1 的抑制作用强，不良反应越大；反之，比值越小则不良反应也越小。

目前，已上市的选择性 CoX-2 抑制剂有：(1) 美洛昔康 (Mefenamic acid)

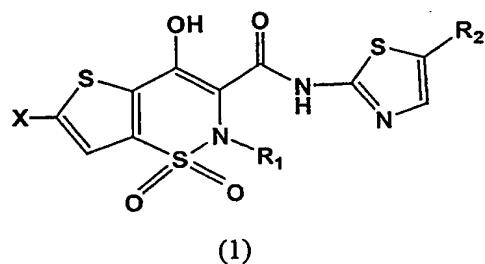


美洛昔康

该药已在许多国家上市，临床治疗数以万计的病例，用于治疗骨关节炎和风湿性关节炎，美洛昔康是该类药物的代表性药物；(2)Celecoxib 在动物关节炎和疼痛模型中显示对 COX-2 的选择抑制，在人的类似情况也证明有效。已有实验资料表明，和以往 NSAID 对比，Celecoxib 具有相当的或更好的治疗效果和更低的不良反应；(3) Vioxx 已在北美用于治疗骨关节炎和拔牙后疼痛。(4) 尼美舒利 (Minesulide) 在美国和欧洲已用于临床。

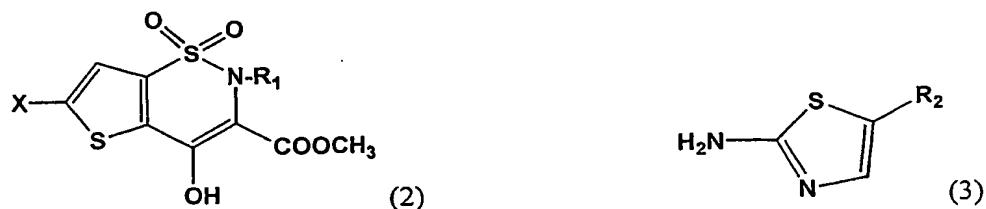
发明目的

本发明的目的是提供一种高抗炎镇痛活性化合物，具体而言，本发明提供了一种具有式（1）结构的噻吩并噻嗪化合物及其可药用盐或其溶剂化物：



其中 R_1 是 C_{1-4} 烷基，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基； R_2 是 C_{1-4} 烷基，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基；X 是 F, Cl, Br, OCH_3 和 OH。该化合物具有非甾体抗炎药的抗炎镇痛作用，其致溃疡的副作用很小，具有 COX-2 抑制剂特征，是很有前途的抗炎镇痛药。

本发明的另一目的是提供一种制备式(1)化合物的方法，该方法包括将下面的式(2)化合物与式(3)化合物反应。其中，式(2)化合物的制备参见美国专利US4180662A，式(3)化合物是可以在市场上购买的化学试剂。



其中的 R_1 , R_2 和 X 如式 (1) 中定义。

本发明的另一目的是提供一种药物组合物，该药物组合物含有作为活性成分的式(1)化合物和可药用辅料或载体。

本发明的另一目的是提供一种将式(1)化合物用于制备抗炎镇痛药的用途。

发明内容

式（1）化合物的制备是将式（2）化合物和式（3）化合物与无水二甲苯加入干燥的反应瓶中，搅拌加热至回流，回流一定时间后通入氮气，以赶走反应生成的甲醇。继续回流数小时，冷却，置冰箱冷冻，析出固体，抽滤，滤饼用适量的有机溶剂洗涤，干燥后即得。

式(1)化合物具有重要的生物活性，药效学实验表明本品对二甲苯引起的小鼠耳肿胀和化学刺激引起的疼痛，以及角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀，均有明显的抑制作用，并具有明显的量效相关性；它们能剂量依赖性地抑制佐剂致炎引起的大鼠原发性和继发性病变；本品对大鼠胃的致溃疡副作用较低，与该类药物的代表性药物美洛昔康相比，式(1)化合物的疗效增强，不良反应降低。口服和腹腔给药 LD₅₀ 在 200-500mg/kg 的范围。

本发明的式(1)化合物或其可药用盐或其溶剂化物可以与药学上常用的辅料或载体结合，制备得到具有抗炎镇痛作用的药物组合物。该药物组合物可以采用注射剂、片剂或胶囊等剂型药物。

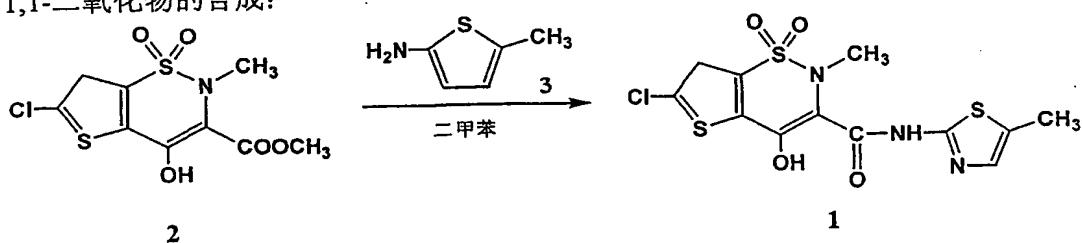
附图说明

图 1 是对角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀模型作用结果曲线，其中横坐标表示时间(小时)，纵坐标表示肿胀度。

具体实施方案

下面通过用实施例具体地说明本发明。

实例 1. 6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物的合成：



将化合物(2)(1.5g, 0.005mol), 2-氨基-5-甲基噻唑(化合物3)(0.75g, 0.0065mol), 和二甲苯(180mL)加入一个500mL干燥三颈瓶圆底烧瓶中, 在N₂气下搅拌回流10小时, 冷却, 过滤得到6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物的黄色晶体1.2g, mp.: 245~250°C; MS

(*m/z*): 392, 374, 328, 141, 115; ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2.328 (d, 3H, J=6), 2.937 (s, 3H), 7.364 (s, 1H, J=6), 7.678 (s, 1H); ^3C NMR (DMSO-d₆): 165.528, 163.503, 155.943, 138.012, 136.395, 134.720, 124.305, 122.572, 111.559, 38.320, 11.664。

实例 2 小鼠耳肿胀实验

将小鼠随机分成 5 组，每组 10 只，分别为空白对照组、阳性药（美洛昔康）对照组和实施例 1 化合物的低、中、高剂量实验组，阳性药组被口服给予美洛昔康 8mg/kg，三个实验组分别被给予实施例 1 合成的化合物 2mg/kg（低）、4mg/kg（中）、8mg/kg（高），用二甲苯引发小鼠耳肿胀，阳性药小鼠耳肿胀抑制率为 43%；分别给予实施例 1 化合物的低、中、高剂量实验组的小鼠耳肿胀抑制率分别为 56%，67%，81%；与空白组比较有显著性差异(*p*<0.01)（表 1）。

实例 3 大鼠致炎实验

将实验大鼠随机分为 5 组，每组 10 只，分别为空白对照组、阳性药（美洛昔康）对照组（剂量 4mg/kg）和实施例 1 化合物的低、中、高剂量三个实验组。用角叉菜胶致炎引起足跖肿胀，实验组大鼠分别口服实施例 1 化合物 1mg/kg（低）、2mg/kg（中）、4mg/kg（高），在致炎后 2-6 小时足跖肿胀率与空白对照组比较有显著性差异(*p*<0.01-0.001)；与阳性药美洛昔康比较作用明显强。（见表 2 和图 1）

实例 4 对化学刺激引起的疼痛的作用

受试小鼠分别被口服给予实施例 1 化合物 2mg/kg、4mg/kg、8mg/kg，对化学刺激引起的疼痛(醋酸扭体反应)与空白组比较有显著性差异(*p*<0.01—0.001)；2mg/kg（低）、4mg/kg（中）、8mg/kg（高）扭体发生率分别是 90%，80%，60%；与阳性药美洛昔康(8mg/kg)，扭体发生率 100%比较，本品作用明显（表 3）。

实例 5 对佐剂致炎的作用

大鼠口服实施例 1 化合物 1mg/kg（低）、2mg/kg（中）、4mg/kg（高），能剂量依赖地抑制佐剂引起的原发性和继发性病变，在致炎后第 18，24 小时，第 3 天，第 8 天和第 19 天能明显抑制大鼠足肿胀，与空白组比较 *P*<0.01；与美洛昔康比较作用明显强（表 4）。

实例 6 致溃疡副作用考察

大鼠连续口服实施例 1 化合物 1mg/kg（低）、2mg/kg（中）、4mg/kg（高）四天，其溃疡发生率随给药剂量的增加而增强，溃疡发生率分别是 0%，30%，80%；与美洛昔康 4mg/kg--100%比较，实施例 1 化合物不良反应低（*P*<0.01，见表 5）。

实施例 7 制剂实例

将符合制剂标准的原料药实施例 1 化合物过筛备用。取实施例 1 化合物 8 重量份、

甘露醇 100 重量份及 40 重量份的 PEG-400，三者混匀，向其中加入注射用水，搅拌，然后边搅拌边加入 1mol/L NaOH 溶液至 pH 值为 9.45。加入活性炭，室温下搅拌 20 分钟，脱炭。补加注射用水至全量，搅拌均匀，在 100 级层流超净室内按无菌操作要求，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，经检查合格后，在无菌条件下分装于 6ml 棕色西林瓶，加通气胶塞。置于冷冻干燥机中，预冻，3 小时后抽真空，升华干燥 24 小时后。压塞，加铝盖。全检合格后包装。每瓶含实施例 1 化合物 8mg。

表 1. 对二甲苯致小白鼠耳肿胀的作用

组别	剂量(mg/kg)	耳肿胀率(± s)
空白组	-	1.12 ± 0.30
美洛昔康	8	0.43 ± 0.36**
低	2	0.56 ± 0.35**
中	4	0.67 ± 0.43**
高	8	0.81 ± 0.26**

注:与对照组相比**P<0.01.

表2. 对角叉菜胶诱发大鼠足肿胀的作用(n=10, $\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (mg/kg)	给脚叉菜胶后以下时间足体积变化			
		1 小时	2 小时	3 小时	4 小时
对照	-	0.41±0.18	0.70±0.20	1.08±0.21	1.20±0.24
美洛昔康	4.0	0.39±0.15	0.55±0.21	0.57±0.33**	0.70±0.34**
低	1.0	0.25±0.15	0.56±0.27	0.66±0.34**	0.76±0.28**
中	2.0	0.24±0.11*	0.39±0.17**	0.63±0.54**	0.70±0.25***
高	4.0	0.29±0.20	0.37±0.22**	0.50±0.20***	0.59±0.30***

注:与同一时间对照组相比* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表 3. 对小白鼠醋酸扭体法的镇痛作用

组别	剂量 (mg/kg)	扭体发生次数($\bar{x} \pm s$)	扭体发生率(%)
空白组	-	44.22±21.200	100
美洛昔康	8.0	18.11±14.37**	100
高	8.0	2.78±3.49***	60
中	4.0	10.78±8.15**	80
低	2.0	14.78±6.38**	90

注:与对照组相比**P<0.01,***P<0.001

表4. 对佐剂诱发大鼠足肿胀的作用($\bar{x} \pm S$, n=10)

组别	剂量 (mg/kg)	给佐剂后以下时间左右足体积变化率			
		18 小时	24 小时	3 天	8 天
空白	—	0.86±0.17	0.96±0.10	1.00±0.13	1.12±0.09
美洛昔康	4.0	0.78±0.13	0.76±0.20*	0.75±0.14**	0.76±0.23***
低	1.0	0.77±0.28	0.75±0.24*	0.74±0.28**	0.75±0.29**
中	2.0	0.62±0.10**	0.60±0.10***	0.61±0.13***	0.60±0.14***
高	4.0	0.65±0.08**	0.65±0.12**	0.53±0.13***	0.63±0.16***
					0.72±1.12

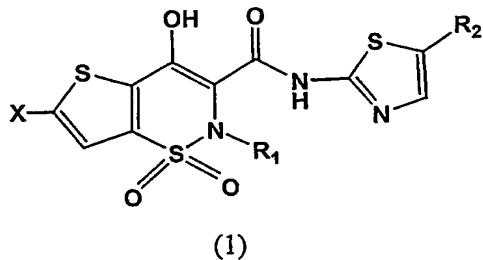
注:与同一时间空白组相比* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

表 5. 对大白鼠胃粘膜的致溃疡作用

组别	剂量 (mg/kg)	动物数(只)	溃疡发生率(%)
空白组	-	10	100
美洛昔康	4	10	100
高	4	10	80
中	2	10	30
低	1	10	0

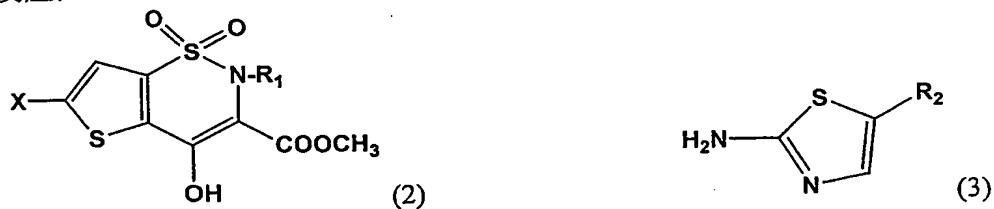
权利要求

1. 一种具有式(1)结构的嘌呤并噻嗪化合物及其可药用盐或其溶剂化物:



其中 R_1 是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基； R_2 是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基；X是F, Cl, Br, OCH_3 和OH。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其是 6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。
 3. 一种制备式(1)化合物的方法，该方法包括将下面的式(2)化合物与式(3)化合物反应，



其中， R_1 ， R_2 和 X 如权利要求1中定义。

4. 根据权利要求 3 的方法，其中的式（1）化合物是 6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。
 5. 一种药物组合物，其含有作为活性成分的式（1）化合物和可药用辅料或载体。
 6. 根据权利要求 5 的药物组合物，其中的式(1)化合物是 6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。
 7. 根据权利要求 5 的组合物，其制成片剂、胶囊剂或注射剂。
 8. 根据权利要求 6 的组合物，其制成片剂、胶囊剂或注射剂。
 9. 式（1）化合物用于制备抗炎镇痛药的用途。
 10. 根据权利要求 9 的用途，其中的式（1）化合物是 6-氯-4-羟基-2-甲基-N-[2'-(5'-甲基)噻唑基]-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。

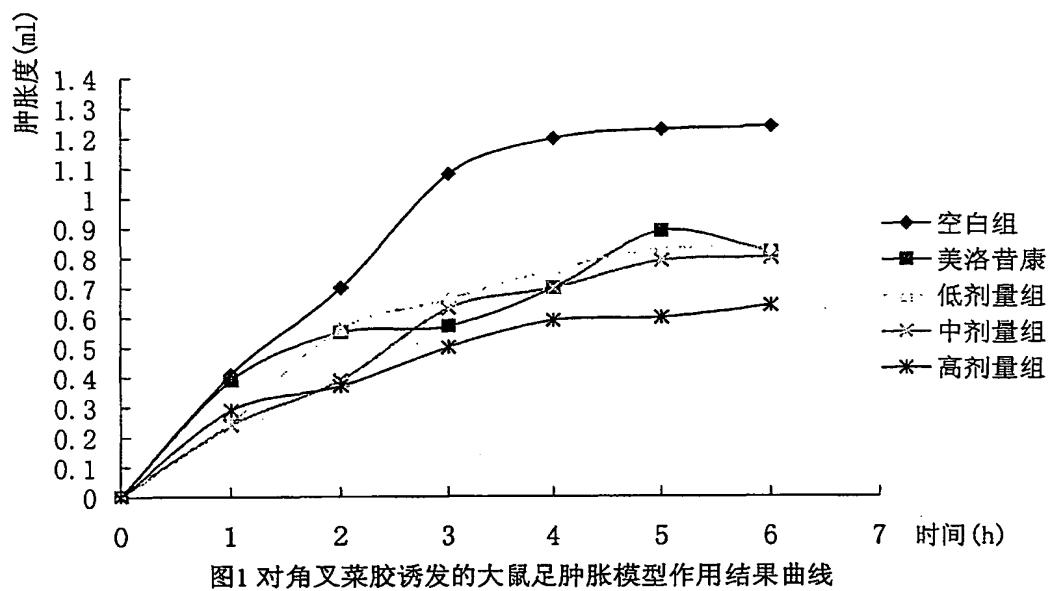


图1 对角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀模型作用结果曲线

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D513/04, A61K31/54, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN, A, 1109059 (CHPH-N), 27 Sep.1995 (27.09.95), full text	1-10
A	US4180662 (Hoffmann-La Roche Inc), 25 Dec.1979 (25.12.79), full text	1-10
A	GB1519811, 2 Aug. 1978 (02.08.78), full text	1-10
A	US4076709 (Hoffmann-La Roche Inc), 28 Feb. 1978 (02.28.78), full text	1-10
A	CN, A, 1083066 (CHPH-N), 2 Mar.1994 (02.03.94), full text	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

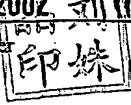
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 Oct. 2002	Date of mailing of the international search report 07 NOV 2002 (07.11.02)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer  Telephone No. 86-10-62093849

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN02/00437	
---	--

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN,A,1109059	27.09.95	EP0658559 A1 AT9302530 A AT9302531 A AT9401026 A NO9404700 A CA2137976 A JP7267964 A US5679678 A	21.06.95 15.05.95 15.06.95 15.06.95 15.06.95 15.06.95 17.10.95 21.10.97
US4180662	25.12.79	EP0001113 A GB2003877 A NL7809015 A DE2838851 A DK7803927 A SE7809348 A NO7803032 A BR7805845 A FI7802737 A JP54048792 A FR2401927 A PT68515 A CS7805744 A HU19279 A AT7806421 A AT8005506 A AT8005507 A CA1103246 A	21.03.79 21.03.79 08.03.79 22.03.79 26.03.79 02.04.79 02.04.79 24.04.79 30.04.79 17.04.79 04.04.79 15.11.79 29.02.80 26.12.80 15.04.81 15.05.81 15.05.81 16.06.81
GB1519811	02.08.78	BE832707 A NL7510057 A DE2537070 A	25.02.76 01.03.76 18.03.76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00437

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB1519811	02.08.78	SE7509446 A	22.03.76
		NO7502932 A	22.03.76
		DK7503811 A	03.05.76
		FI7502398 A	30.04.76
		FR2282893 A	30.04.76
		JP51048694 A	26.04.76
		BR7505463 A	03.08.76
		ZA7505055 A	04.06.76
		FR2303803 A	12.11.76
		PT64211 A	17.17.76
		FR2309558 A	30.12.76
		DD124119 A	02.02.77
		JP52083495 A	12.07.77
		GB1519812 A	02.08.78
		AT7506559 A	15.10.78
		IL47877 A	31.10.78
		HU15865 A	28.12.78
		CH608500 A	15.01.79
		CH608501 A	15.01.79
		SU603338 A	29.03.78
		AT7805048 A	15.03.79
		AT7805049 A	15.03.79
		AT7805050 A	15.03.79
		AT7805051 A	15.03.79
US4076709	28.02.78	US4134898 A	16.01.79
		CA1050539 A	13.03.79
		CA1066711 A	20.11.79
		CH617705 A	13.06.80
		CH621791 A	27.02.81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00437

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN,A,1083066	02.03.94	EP0576906 A1	05.01.94
		AU4172693 A	06.01.94
		CZ9301296 A3	19.01.94
		NO9302129 A	04.01.94
		CA2097167 A	04.01.94
		FI9302863 A	04.01.94
		SK9300638 A3	02.02.94
		JP6157543 A	03.06.94
		ZA9303899 A	31.08.94
		AT9201360 A	15.12.94
		NZ247690 A	22.12.94
		HU68733 A	28.07.95
		US5527796 A	18.06.96
		IL105774 A	10.01.97

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00437

A. 主题的分类

C07D513/04, A61K31/54, A61P29/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC7 C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求 编号
A	CN, A, 1109059 (化学药物研究协会), 27 Sep.1995 (27.09.95), 全文	1-10
A	US4180662 (Hoffmann-La Roche Inc), 25 Dec.1979 (25.12.79), 全文	1-10
A	GB1519811, 2 Aug. 1978 (02.08.78), 全文	1-10
A	US4076709 (Hoffmann-La Roche Inc), 28 Feb. 1978 (02.28.78), 全文	1-10
A	CN, A, 1083066 (化学药物研究协会), 2 Mar.1994 (02.03.94), 全文	1-10

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期
16.10月2002 (16.10.02)

国际检索报告邮寄日期

16.11月2002 (07.11.02)

国际检索单位名称和邮寄地址
ISA/CN
中国北京市海淀区西土城路6号(100088)
传真号: 86-10-62019451受权官员
电话号码: 86-10-62093849

国际检索报告
关于同族专利成员的报告

国际申请号
PCT/CN02/00437

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN,A,1109059	27.09.95	EP0658559 A1 AT9302530 A AT9302531 A AT9401026 A NO9404700 A CA2137976 A JP7267964 A US5679678 A	21.06.95 15.05.95 15.06.95 15.06.95 15.06.95 15.06.95 17.10.95 21.10.97
US4180662	25.12.79	EP0001113 A GB2003877 A NL7809015 A DE2838851 A DK7803927 A SE7809348 A NO7803032 A BR7805845 A FI7802737 A JP54048792 A FR2401927 A PT68515 A CS7805744 A HU19279 A AT7806421 A AT8005506 A AT8005507 A CA1103246 A	21.03.79 21.03.79 08.03.79 22.03.79 26.03.79 02.04.79 02.04.79 24.04.79 30.04.79 17.04.79 04.04.79 15.11.79 29.02.80 26.12.80 15.04.81 15.05.81 15.05.81 16.06.81
GB1519811	02.08.78	BE832707 A NL7510057 A DE2537070 A SE7509446 A NO7502932 A DK7503811 A FI7502398 A FR2282893 A JP51048694 A BR7505463 A ZA7505055 A	25.02.76 01.03.76 18.03.76 22.03.76 22.03.76 03.05.76 30.04.76 30.04.76 26.04.76 03.08.76 04.06.76

国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN02/00437

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
GB1519811	02.08.78	FR2303803 A PT64211 A FR2309558 A DD124119 A JP52083495 A GB1519812 A AT7506559 A IL47877 A HU15865 A CH608500 A CH608501 A SU603338 A AT7805048 A AT7805049 A AT7805050 A AT7805051 A	12.11.76 17.11.76 30.12.76 02.02.77 12.07.77 02.08.78 15.10.78 31.10.78 28.12.78 15.01.79 15.01.79 29.03.78 15.03.79 15.03.79 15.03.79 16.01.79 13.03.79 20.11.79 13.06.80 27.02.81
US4076709	28.02.78	US4134898 A CA1050539 A CA1066711 A CH617705 A CH621791 A	05.01.94 06.01.94 19.01.94 04.01.94 04.01.94 02.02.94 03.06.94 31.08.94 15.12.94 22.12.94 28.07.95 18.06.96 10.01.97
CN,A,1083066	02.03.94	EP0576906 A1 AU4172693 A CZ9301296 A3 NO9302129 A CA2097167 A FI9302863 A SK9300638 A3 JP6157543 A ZA9303899 A AT9201360 A NZ247690 A HU68733 A US5527796 A IL105774 A	05.01.94 06.01.94 04.01.94 04.01.94 04.01.94 02.02.94 03.06.94 31.08.94 15.12.94 22.12.94 28.07.95 18.06.96 10.01.97